ORIGINAL PAPERS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24-002+347.157+616-053.2+578.834.1+303.723+159.9.075

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД КОРОНАВИРУСНОЙ ЭПИДЕМИИ

© Зоя Васильевна Нестеренко, Наталья Эдуардовна Прокопьева, Ольга Александровна Маталыгина, Маргарита Дмитриевна Шестакова, Анна Владимировна Полунина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Зоя Васильевна Нестеренко — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней.
E-mail: zvnesterenko@gmail.com

Поступила: 19.04.2021 **Одобрена: 01.12.2021** **Принята к печати: 28.12.2021**

РЕЗЮМЕ: ***Актуальность***. Коронавирусная пандемия значительно изменила эпидемиологическую ситуацию во всем мире. Несмотря на то что только у 1% детей наблюдается тяжелое течение заболевания, изучение особенностей проявления COVID-19 в детском возрасте очень важно, так как бессимптомное течение коронавирусной инфекции у детей ставит под угрозу здоровье взрослых и пожилых людей. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничных пневмоний при типичном, атипичном течении, инфицированности COVID-19, специфические черты коронавирусной пневмонии у детей. ***Цель исследования***. Изучить особенности течения внебольничной пневмонии у детей в период коронавирусной пандемии. ***Материалы и методы***. Приведены результаты наблюдения за 21 ребенком с внебольничной пневмонией, протекавшей в период коронавирусной пандемии. Показана корреляционная связь различной силы между выраженностью основных симптомов внебольничной пневмонии (ВП) при положительном тесте на COVID-19. Статистическая обработка экспериментальных данных проведена при помощи программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r_{xy}) и оценкой достоверности по таблице стандартных коэффициентов корреляции (p). ***Результаты***. В 71,5% случаев пневмония в исследуемой группе детей была вызвана атипичными возбудителями (микоплазмами, хламидиями, вирусом Эпштейна–Барр). Из 15 детей, которым проводилось серологическое тестирование COVID-19, у 10 (66,7%) был получен положительный результат. Установлена положительная корреляционная связь между частотой типично протекающей ВП и длительностью проявления интоксикации (r_{xy}=0,3; при p <0,094). У пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией получена слабая положительная корреляция с тяжестью течения ВП (r_{xy}=0,219; p <0,03). Большая длительность респираторного синдрома отмечалась у детей с ВП смешанной этиологии при бронхиальной обструкции; у 42,9% из них выявлен положительный тест на COVID-19; получена отрицательная корреляционная связь между частотой бронхиальной обструкции у детей с ВП смешанной этиологии и положительным тестом на COVID-19 (r_{xy}=–0,125; p <0,001). ***Выводы***. 1. Более чем у половины больных ВП вызвана внутриклеточными возбудителями. 2. Выраженные, более длительные проявления интоксикации отмечались у детей с типичным течением ВП. 3. Частота и продолжительность интоксикационного синдрома при ВП у детей слабо коррелировала с положительным тестом на COVID-19. 4. Не установлено связи более длительно протекающего респираторного синдрома у детей с ВП смешанной этиологии с положительным тестом на COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничные пневмонии; дети; коронавирус; атипичные пневмонии.

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN DURING THE CORONAVIRUS PANDEMIC

© Zoya V. Nesterenko, Natalia E. Prokopyeva, Olga A. Matalygina, Margarita D. Shestakova, Anna V. Polunina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Zoya V. Nesterenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases. E-mail: zvnesterenko@gmail.com

Received: 09.04.2021 **Revised: 01.12.2021** **Accepted: 28.12.2021**

ABSTRACT: ***Relevance.*** The coronavirus disease pandemic has significantly changed the epidemiological situation around the world. Despite the fact that only 1% of children have a severe course of the disease, studying the features of COVID-19 in children is very important, since the asymptomatic course of coronavirus disease in children endangers the health of adults and the elderly. The article discusses the epidemiology, etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia with a typical, atypical course and with COVID-19 infection, specific features of COVID-19 pneumonia in children ***Objective***. to study the features of community-acquired pneumonia in children during the coronavirus pandemic. ***Materials and methods***. The results of observation of 21 children with community-acquired pneumonia occurring during the coronavirus pandemic are presented. A correlation of different strengths between the severity of the CAP main symptoms of community-acquired pneumonia with a test positive for COVID-19 has been shown. Statistical processing of experimental data was carried out using the SPSS program (Statistical Package for the Social Sciences) with the calculation of the Spearman's correlation coefficient (r_{xy}) and the assessment of the reliability using the table of standard correlation coefficients (p). ***Results***. In 71.5% of cases, pneumonia in the study group of children was caused by atypical pathogens (Mycoplasma, Chlamydia, Epstein-Barr virus). 15 children underwent serological testing for COVID-19, 10 (66.7%) tested positive. A positive correlation was established between the frequency of a typically flowing CAP and the duration of the manifestation of intoxication (r_{xy}=0.3; p<0.094). In COVID-19 positive patients a weak positive correlation with the severity of CAP was obtained (r_{xy}=0.219; p <0.03). Longer duration of respiratory manifestations was observed in children with CAP of mixed etiology with bronchial obstruction; 42.9% of them tested positive for COVID-19; no correlation was found between the frequency of bronchial obstruction in COVID-19 positive patients with CAP (r_{xy}=–0.125; p <0.001). ***Conclusion.*** 1. In more than half of patients, CAP was caused by atypical pathogens. 2. The severity of fever in children with CAP showed weak correlation with a positive COVID-19 test. 3. No link has been established between longer-lasting respiratory symptoms in children with CAP of mixed etiology and with a positive COVID-19 test.

KEY WORDS: community-acquired pneumonia; children; coronavirus; atypical pneumonia.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) остается в России высокой и составляет у лиц старше 18 лет 3,8 на 1000 населения; у детей 4–15 на 1000 детского населения. Более высокие показатели смертности отмечаются у детей первых 5 лет (30,4 на 100 тыс. детского населения). В 2017 году умерло 5,4 миллиона детей в возрасте до пяти лет [1, 2, 11, 19, 21, 23]. Последние 30 лет пневмония остается ведущей причиной смерти детей. По данным ВОЗ, 16% всех смертей среди детей до 5 лет приходится именно на пневмонию. В России показатель смертности от внебольничной пневмонии в 2018 году у детей до 17 лет составил 0,30 на 100 тыс. детского населения [23]. К факторам, способствующим летальному исходу от пневмонии у детей, можно отнести: возраст пациентов до 5 лет, позднее обращение за медицинской помощью, позднее поступление в стационар, врожденные и хронические заболевания; возраст при рождении менее 28 недель [11]. Вероятно, высокая частота внебольничных пневмоний в детской популяции связана с иммунологической, функциональной

и анатомической незрелостью организма ребенка. Многочисленные исследования, проводимые по изучению эпидемиологических, клинических особенностей пневмоний, свидетельствуют о значительном изменении в структуре этиологии пневмоний, их полиэтиологичности, что модифицирует клинические симптомы этого заболевания и приводит к росту врачебных ошибок, остаются нерешенными как диагностические, так и терапевтические проблемы [3, 8, 22, 26]. Эта ситуация усугубляется возникшей пандемией коронавирусной инфекции, клиническое течение которой часто сопровождается симптомами внебольничной пневмонии и вносит свои изменения в клинико-диагностический и терапевтический процессы [6–8, 14, 19].

Пневмония — острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными в различной степени интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки.

Внебольничная пневмония (домашняя, амбулаторная) — это пневмония, развившаяся вне больницы или в первые 72 часа госпитализации. Типичные пневмонии чаще вызывает микробиота, тропная к эпителию слизистой оболочки дыхательных путей: пневмококки, стафилококки, гемофильная палочка [20, 23–26, 28].

Этиология пневмонии у детей зависит от возраста ребенка: в первые шесть месяцев жизни чаще причиной пневмонии являются *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*, а также атипичные возбудители *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. С 6 месяцев до 6–7 лет пневмонии вызываются *S. pneumoniae* (в 60% случаев), *H. influenzae* тип b (7–10%); атипичными возбудителями *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Треть современных пневмоний возникает с одновременным участием внутриклеточных микроорганизмов: микоплазм, хламидий и атипичным течением заболевания (невыраженный интоксикационный синдром, неопределенная физикальная симптоматика при исследовании легких) [11, 32–34]. Эта «этиологическая метаморфоза», вероятно, связана с радикальной сменой микроокружения человека и разрушением устойчивого микробиома человека в последние десятилетия XX века в результате антропогенного воздействия на окружающую среду, применения антибактериальных средств [16, 20, 33]. Эндоэкологическое равновесие нарушено в пользу небактериального микроокружения из-за утраты биологически целесообразного симбиоза с бактериями. Такое состояние создает благоприятные условия для длительной персистенции микроорганизмов в теле человека, в том числе при новой коронавирусной инфекции [4, 9, 19]. Физиологический феномен персистенции универсален не только для патогенов, но и для эндогенной микробиоты, когда микроорганизмы существуют в рамках биообъекта (человеческого организма), входя в экосистему и сохраняя жизнеспособность за счет приобретения устойчивости к защитным механизмам макроорганизма [8, 29].

У детей старше семи лет этиология пневмоний мало отличается от таковой у взрослых: *S. pneumoniae* (35–40% случаев), *M. pneumoniae* (23–44%), *C. pneumoniae* (15–30%) [11, 23, 26].

Вирусные внебольничные пневмонии этиологически представлены чаще вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, корона-, рино-, метапневмовирусом, при снижении иммунной резистентности макроорганизма — вирусом герпеса первого типа (ВПГ-1), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусом герпеса 6-, 7-, 8-го типов [5, 8, 10, 35].

Особенностью современной пневмонии является ее полиэтиологичность с некоторым перераспределением этиологических факторов в зависимости от возраста ребенка [11, 30, 36].

Механизм развития заболевания связан с поражением паренхимы легкого. Длительное время путь проникновения микроорганизмов в нижние отделы дыхательных путей представлялся как аспирация секрета ротоглотки; вдыхание воздуха, содержащего микроорганизмы; гематогенное распространение инфекции из внелегочного очага; распространение патогенов из инфицированных рядом расположенных органов.

Многочисленные исследования начала XX века показали, что микроаспирация является обычным явлением у клинически здоровых пациентов, и утверждение патогенной роли бактериального содержимого вдыхаемого воздуха устарело.

Начиная с разоблачения мифа о стерильности легких, состав респираторной микробиоты активно изучается. Работами R. Dickson [29, 30] доказано, что бактериальная плотность в дыхательных путях умеренная, а состав микробиома легких определяется следующими составляющими: микробной иммиграцией в

дыхательных путях, элиминацией микробов из дыхательных путей и воспроизводством членов микробного сообщества, определяемого местными условиями роста. Именно бактериальный дисбаланс респираторного тракта приводит к развитию заболевания, когда структура дыхательной экосистемы резко меняется. Феномен бактериальной колонизации при пневмонии отражает увеличенный рост видов, которые хорошо адаптированы к конкретным условиям окружающей среды пораженных дыхательных путей при нарушении микробного баланса.

Достичь альвеол патогенам можно только преодолевая мощные защитные барьеры дыхательных путей: как бронховаскулярный, так и аэрогематический. У детей раннего возраста возникновение пневмонии можно объяснить незрелостью регуляторной, респираторной, иммунной систем; несостоятельностью противоинфекционной защиты; часто на фоне переносимого вирусного поражения органов дыхания с нарушением функции мукоцилиарного клиренса в связи с отеком слизистой оболочки, образованием вязкой мокроты; с адгезией патогенов на поверхности эпителиальных клеток бронхов и последующей колонизацией микроорганизмов [5, 10, 13, 23]. Самым уязвимым звеном бронхиального дерева являются терминальные бронхиолы, не имеющие защиты мукоцилиарного клиренса. При нарушении механизмов самоочищения бронхолегочной системы (воспаление, вызванное вирусными инфекциями) происходит фиксация и размножение инфекционного агента в стенках респираторных бронхиол. При развивающемся воспалении повреждается мембрана эпителиальных клеток, вырабатываются провоспалительные цитокины (IL-1, -8, -12 и др.), маркер острофазного воспаления — прокальцитонин. Под действием микробных токсинов нарушается проницаемость капилляров, развивается серозный отек. Отечная жидкость, содержащая большое количество бактерий, быстро распространяется через поры Кона на всю долю легкого, значительно уменьшая возможности оксигенации. В терминальных бронхах, лишенных хрящевых пластинок, нарушается бронхиальная проходимость. Происходит глубокая перестройка структуры субэпителиального матрикса при воспалении и отеке слизистой оболочки, инфильтрация интерстициального пространства. Вирусное поражение вызывает угнетение иммунной системы, метаплазию реснитчатого эпителия со снижением его защитной функции, что повышает возможность развития бактериальной суперинфекции с проникновением бактерий в паренхиму легкого [11, 18, 23].

При пневмониях, вызванных внутриклеточными возбудителями (микоплазмами, хламидиями), наблюдается преимущественное поражение интерстиция легких (интерстициальный тип инфильтрации) с заполнением воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств, в результате альвеолярные перегородки утолщаются, объем альвеол уменьшается, но воздух они содержат. В таких случаях при рентгенологическом исследовании возникает феномен «матового стекла». Патогенетически основным признаком пневмонии остается поражение паренхимы легкого, но вовлечение в воспалительный процесс интерстициальной ткани легкого, принципиально меняет ход патобиологического процесса. Интерстициальная пневмония развивается как пролиферативный процесс, в который вовлекается соединительная ткань легкого [12, 17, 22, 28]. Пневмонии с интерстициальным компонентом могут вызывать не только внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии), а также аденовирусная, герпетическая инфекция, вирусы гриппа, парагриппа, пневмоцисты, патогенные грибы (чаще у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в том числе с острым лейкозом, лимфомами, или получавших кортикостероидную терапию в больших дозах). Морфологические изменения экстрацеллюлярного матрикса дыхательных путей изменяют механику дыхания из-за нарушений газообмена. Клеточный состав экссудата при атипично протекающих пневмониях с поражением интерстиция более бедный в сравнении с типичными пневмониями, в связи с чем такие пневмонии (с неопределенной аускультативной и перкуторной картиной в легких) называют атипично протекающими. Персистенция внутриклеточных возбудителей, вызывающих атипично протекающие пневмонии, может способствовать формированию рецидивирующего течения заболевания, особенно у часто болеющих детей [12, 22, 27, 28, 33, 34, 36].

При поражении альвеолярного эпителия вирусы начинают интенсивно размножаться и затем выходят во внеклеточное пространство. Последующая экспрессия антигенов вируса на поверхность клетки, стимуляция антителообразования, синтез интерферона происходят относительно поздно (при коронавирусном поражении) [11, 15, 36]. Далее вирус быстро распространяется в ткани, усиливается транспорт жидкости, богатой белком, в интерстициальную

ткань легкого и просвет альвеол, разрушается сурфактант, происходит коллапс альвеол и присоединение бактериальной инфекции. В подслизистой оболочке альвеол возникает отек, микрогеморрагии, развивается клеточная иммунная реакция с участием полиморфноядерных нейтрофилов, высвобождением фибрина, повышением проницаемости сосудов, их облитерацией и развитием интерстициального фиброза. Обструкция бронхов, воспалительная инфильтрация в легочной ткани, интерстициальный отек, расстройство микроциркуляции лежат в основе нарушения газообменной функции и приводят к гипоксии и гипоксемии [10, 14, 27, 31, 36]. Все органы функционируют в условиях гипоксии с развитием как дыхательной, так и сердечно-сосудистой недостаточности с повышением давления в системе легочной артерии. При тяжелом течении пневмонии развившееся воспаление носит системный характер с появлением в крови повышенного уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и IL-6, -8 [5, 10, 35, 36]. Обратное развитие заболевания при благоприятном течении в среднем составляет 4–6 недель [2]. Нарушение легочного кровотока может удлинить период реконвалесценции до двух месяцев.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, преобразовала эпидемическую ситуацию во всем мире. Различные статистические данные по выявлению частоты коронавирусной инфекции в детской популяции связаны с неодинаковым уровнем тестирования на наличие ДНК SARS-CoV-2 у пациентов. Следует отметить, что заболевание регистрируется в том числе и у новорожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [14, 21].

Для объективной оценки возможного риска для здоровья и жизни человеческой популяции, особенно детей, необходимо проведение клинических исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности течения внебольничной пневмонии у детей в период коронавирусной пандемии 2019–2020 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был обследован 21 ребенок с ВП в возрасте от 3 до 18 лет, перенесший ВП с ноября 2019 по май 2020 года: 57,1% детей от 3 до 7 лет; от 8 до 12 лет — 28,6%; старше 12 лет — 14,3%.

ВП диагностирована на основании клинико-рентгенологических признаков, рекомендованных клиническим протоколом: интоксикационный и респираторный синдром; очаговые инфильтраты в легочной ткани на рентгенограмме органов грудной клетки.

Этиология ВП уточнялась с помощью определения титра специфических антител к микоплазменной инфекции, хламидиям, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) классов IgM, IgG иммуноферментным методом ELISA в сыворотке крови, а также полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Серологическое тестирование COVID-19 было проведено у 15 детей (71,4%). Статистическая обработка экспериментальных данных проведена при помощи программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r_{xy}) и оценкой достоверности по таблице стандартных коэффициентов корреляции (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 71,5% случаев пневмония в исследуемой группе детей была вызвана атипичными возбудителями: микоплазменная этиология пневмонии установлена у 6 человек (28,6%); хламидийная — у 3 пациентов (14,2%); сочетанная микоплазменно-хламидийная — у 6 детей (28,6%); ВЭБ — у 3 (14,3%). Из 15 детей, которым проводилось серологическое тестирование COVID-19, у 10 (66,7%) был получен положительный результат; в сочетании с микоплазмой — у 3 детей (20%); в сочетании с микоплазмой, хламидиями, ВЭБ — у 2 пациентов (13,3%); с хламидиями — у 1 ребенка (6,7%).

Длительность интоксикационного синдрома (лихорадка, нарушение общего состояния, снижение аппетита) у детей с ВП составила 5,4±2,9 дня. У больных с ВП, вызванной сочетанием микоплазменной, хламидийной инфекцией (46,7%), выявлены невыраженные симптомы интоксикации с длительностью 4,6±2,2 дня. Продолжительные, выраженные проявления интоксикационного синдрома (6±1,5 дня) отмечались у детей с типично протекающей пневмонией в 83,3%. Пациенты с ВП и положительным тестом коронавирусной инфекции имели длительность интоксикационного синдрома 4,7±,1,1 дня. Установлена положительная корреляционная связь между типично протекающей ВП и длительностью проявления интоксикации (r_{xy}=0,3; при p <0,001). У пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией получена слабая положительная

корреляция с тяжестью течения ВП (r_{xy}=0,219; p <0,03).

Респираторные проявления (кашель, одышка, шумное дыхание, характерные физикальные изменения в легких при перкуссии и аускультации в проекции очага поражения) у больных с ВП наблюдались в течение 14,4±4,0 дня. Большая длительность отмечалась у детей с ВП смешанной этиологии при бронхиальной обструкции — 16,2±1,7 дня; у 42,9% из них выявлен положительный тест на COVID-19; положительной корреляционной связи между частотой бронхиальной обструкции у детей с ВП и положительным тестом на COVID-19 не получено (r_{xy}=–0,125; p <0,001).

Пациенты с ВП имели подтверждение диагноза при рентгенологическом обследовании с выявлением очагов инфильтрации преимущественно в левом легком (81%); обширного диффузного интерстициального компонента (71,5%) у детей с микоплазменной, хламидийной инфекцией, в том числе у пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией.

Всем детям с ВП было успешно проведено лечение антибактериальными препаратами (макролидами в 80% случаев). Контрольное рентгенографическое исследование органов грудной клетки ни у одного из пациентов с ВП через 2 недели инфильтративных очагов в легких не выявило.

ВЫВОДЫ

1. Более чем у половины больных ВП вызвана внутриклеточными возбудителями.

2. Выраженные, более длительные проявления интоксикации отмечались у детей с типичным течением ВП.

3. Частота и продолжительность интоксикационного синдрома при ВП у детей слабо коррелировала с положительным тестом на COVID-19.

4. Положительной корреляционной связи между частотой ВП смешанной этиологии с бронхообструкцией и положительным тестом на COVID-19 не получено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Андрианова Е.Н., Антипкин Ю.Г. и др. Научно-практическая программа. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Российское респираторное общество. М.: Оригинал-макет; 2010.
2. Абдрахманова С.Т., Антипкин Ю.Г., Ашерова И.К. и др. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.; 2015.
3. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И. и др. Педиатрия. Национальное руководство. В 2 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
4. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021.
5. Александрова М.А., Яковлев С.В. Пневмония как осложнение гриппа. РМЖ. 2020; 3 (4): 90.
6. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17(3): 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.
7. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Методические рекомендации. М.; 2020.
8. Балашов А.Л., Попова О.В. Роль отдельных экологических факторов в формировании заболеваемости населения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012; 14(5-2): 523–6.
9. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. Второе издание, переработанное и дополненное. М.: Медпрактика; 2020.
10. Вирусные пневмонии. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 2020. www.almazovcentre.ru.
11. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г. и др. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство. М.: Мед.Ком.-Пр.; 2020.
12. Гранитов В.М. Хламидиозы. М.: Медицинская книга; 2000.
13. Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Буеверова Е.Л., Ивашкин В.Т. Микробиота кишечника, нутриенты и пробиотики с позиции взаимодействия оси «кишка–легкие». Вопр. питания. 2019; 88(3): 13–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-1002.
14. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020; 11(3): 109–17.
15. Косенкова Т.В., Никитина И.Л., Иванов Д.О. Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2020.
16. Нестеренко З.В. Антимикробная терапия XXI века: альтернативные пути решения инновационного кризиса В сборнике: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы. 2017: 48–55.
17. Нестеренко З.В. Пневмония у подростков: медико-социальное значение эволюции симптомов. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины

и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017: 362–3.
18. Никольский М.А., Вязовая А.А., Ведерников В.Е. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(1): 53–6. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56.
19. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID-инфекции. Научный обзор. Профилактическая и клиническая медицина. 2020; 4 (77): 81–6. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_81.
20. Овсянников Д.Ю., Запевалова Е.Ю., Бойцова Е.В. и др. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей. Педиатрия. 2019; 98(2): 178–85. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-178-185.
21. Пневмонии у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Учебно-методическое пособие. СПб.; 2021.
22. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина; 1995.
23. Самсыгина Г.А. Пневмонии у детей. ГОЭТАР-Медиа; 2018.
24. Сачкова Л.А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети. University Therapeutic Journal. 2020; 2(4): 75–85.
25. Строев Ю., Чурилов Л. Диагностика заболеваний системы дыхания и ее патофизиологические основы: III. Cor pulmonale — легочное сердце. Russian Biomedical Research. 2020; 5(2): 4–16.
26. Таточенко В.К. Под ред. Болезни органов дыхания. М.: ПедиатрЪ; 2012.
27. Хоринко А.В., Амарантов Д.Г., Косарева П.В. Роль нарушения клеточно-матриксных взаимодействий в патогенезе прогрессирования фиброза легких. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016; 5(3): 84–9. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89.
28. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: Мед. информ. агентство; 2006.
29. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. Lancet Respir Med. 2014; 2: 238–46. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70028-1.
30. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384: 691–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
31. Isakov V.A., Isakov D.V., Arkhipova E.I. et al. New Coronavirus disease. Vestnik novsu. 2020; 3(119): 10–5.
32. Nesterenko Z.V., Ivanina E. Clinical characteristics of community — acquired pneumonia in children with connective tissue disorders Inflammation Research. 2011; 60(1): 228.
33. Nesterenko Z.V. Діагностика і лікування атипових пневмоній у дітей. Український медичний альманах. 2003; 6(3): 112–5.
34. Nesterenko Z.V. Різні варіанти клінічного перебігу пневмоний у дітей. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2004; 6: 5–10.
35. Smyth A. Pneumonia due to viral and atypical organisms and their sequelae. British Medical Bulletin. 2002; 61: 47–262.
36. Zhang X., Chen Z. Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Epidemiology and Infection. 2018; 146: 1384–8. DOI: 10.1017/S0950268818000778. Epub 2018 Jul 4.

REFERENCES

1. Abaturov A.Ye., Andrianova Ye.N., Antipkin Yu.G. i dr. Nauchno-prakticheskaya programma. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey: rasprostranennost', diagnostika, lecheniye i profilaktika. [Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention]. Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo. Moskva: Original-maket; 2010. (in Russian)
2. Abdrakhmanova S.T., Antipkin Yu.G., Asherova I.K. i dr. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. [Community-acquired pneumonia in children]. Klinicheskiye rekomendatsii. Moskva; 2015. (in Russian)
3. Avanesyan R.I., Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I. i dr. Pediatriya. [Pediatrics]. Natsional'noye rukovodstvo. V 2 tomakh. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian)
4. Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Alekseyeva Ye.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Versiya 11. Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya RF; 2021. (in Russian)
5. Aleksandrova M.A., Yakovlev S.V. Pnevmoniya kak oslozhneniye grippa. [Pneumonia as a complication of influenza]. RMZH. 2020; 3 (4): 90. (in Russian)
6. Aleksandrovich Yu.S., Alekseyeva Ye.I., Bakradze M.D. i dr. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19), u detey. [Peculiarities of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Versiya 2. Pediatricheskaya farmakologiya. 2020; 17(3): 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123 (in Russian)
7. Aleksandrovich Yu.S., Baybarina Ye.N., Baranov A.A. i dr. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) u detey. [Peculiarities of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a

new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Metodicheskiye rekomendatsii. Moskva; 2020. (in Russian)
8. Balashov A.L., Popova O.V. Rol' otdel'nykh ekologicheskikh faktorov v formirovanii zabolevayemosti naseleniya. [The role of individual environmental factors in the formation of population morbidity]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2012; 14(5-2): 523–6. (in Russian)
9. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. [Intestinal microbiota in children: norm, disturbances, correction]. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina. Vtoroye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva: Medpraktika Publ.; 2020. (in Russian)
10. Virusnyye pnevmonii. [Viral pneumonia]. Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr im. V.A. Almazova. 2020. www.almazovcentre.ru. (in Russian)
11. Geppe N.A., Kozlova L.V., Kondyurina Ye.G. i dr. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. [Community-acquired pneumonia in children]. Klinicheskoye rukovodstvo. Moskva: Med. Kom.-Pr. Publ.; 2020. (in Russian)
12. Granitov V.M. Khlamidiozy. [Chlamydia]. Moskva: Meditsinskaya kniga Publ.; 2000. (in Russian)
13. Zol'nikova O.Yu., Ivashkin K.V., Buyeverova Ye.L., Ivashkin V.T. Mikrobiota kishechnika, nutriyenty i probiotiki s pozitsii vzaimodeystviya osi «kishka–legkiye». [Gut microbiota, nutrients and probiotics from the perspective of the gut-lung axis interaction]. Vopr. pitaniya. 2019; 88(3): 13–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-1002 (in Russian)
14. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova Ye.B. Koronavirusnaya infektsiya. [Coronavirus infection]. Pediatr. 2020; 11(3): 109–17. (in Russian)
15. Kosenkova T.V., Nikitina I.L., Ivanov D.O. Interferony: rol' v patogeneze i mesto v terapii i profilaktike COVID-19. [Interferons: role in pathogenesis and place in therapy and prevention of COVID-19]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian)
16. Nesterenko Z.V. Antimikrobnaya terapiya XXI veka: al'ternativnyye puti resheniya innovatsionnogo krizisa. [Antimicrobial therapy of the XXI century: alternative ways of solving the innovation crisis]. V sbornike: Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya. Materialy. 2017: 48–55. (in Russian)
17. Nesterenko Z.V. Pnevmoniya u podrostkov: mediko-sotsial'noye znacheniye evolyutsii simptomov. [Pneumonia in adolescents: the medico-social significance of the evolution of symptoms]. V sbornike: Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Sbornik trudov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2017: 362–3. (in Russian)
18. Nikol'skiy M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.Ye. Molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa u patsiyentov s razlichnymi variantami techeniya zabolevaniya. [Molecular biological characteristics of human herpesvirus type 6 in patients with different variants of the course of the disease]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2019; 98(1): 53–6. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56 (in Russian)
19. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishechnoy mikrobioty pri COVID-infektsii. [The composition of the intestinal microbiota in COVID infection]. Nauchnyy obzor. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020; 4 (77): 81–6. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_81 (in Russian)
20. Ovsyannikov D.Yu., Zapevalova Ye.Yu., Boytsova Ye.V. i dr. Problemy i diskussionnyye voprosy diagnostiki pnevmoniy u novorozhdennykh detey. [Problems and controversial issues of diagnostics of pneumonia in newborns]. Pediatriya. 2019; 98(2): 178–85. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-178-185 (in Russian)
21. Pnevmonii u detey v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii. [Pneumonia in children in a pandemic of new coronavirus infection]. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Sankt-Peterburg; 2021. (in Russian)
22. Prozorovskiy C.V., Rakovskaya I.V., Vul'fovich Yu.V. Meditsinskaya mikoplazmologiya. [Medical mycoplasmology]. Moskva: Meditsina Publ.; 1995. (in Russian)
23. Samsygina G.A. Pnevmonii u detey. [Pneumonia in children]. GOETAR-Media Publ.; 2018. (in Russian)
24. Sachkova L.A., Balashov A.L., Trukhmanov M.S. Chasto boleyushchiye deti. [Children who are often ill]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(4): 75–85. (in Russian)
25. Stroyev Yu., Churilov L. Diagnostika zabolevaniy sistemy dykhaniya i yeye patofiziologicheskiye osnovy: III. [Diagnostics of diseases of the respiratory system and its pathophysiological basis: III]. Cor pulmonale — legochnoye serdtse. Russian Biomedical Research. 2020; 5(2): 4–16. (in Russian)
26. Tatochenko V.K. Pod red. Bolezni organov dykhaniya. [Respiratory diseases]. Moskva: Pediatr" Publ.; 2012. (in Russian)
27. Khorinko A.V., Amarantov D.G., Kosareva P.V. Rol' narusheniya kletochno-matriksnykh vzaimodeystviy v patogeneze progressirovaniya fibroza legkikh. [The role of impaired cell-matrix interactions in the pathogenesis of the progression of pulmonary fibrosis]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2016; 5(3): 84–9. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89 (in Russian)
28. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskiy L.S. Pnevmoniya. [Pneumonia]. Moskva: Med. inform. Agentstvo Publ.; 2006. (in Russian)

29. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. Lancet Respir Med. 2014; 2: 238–46. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70028-1.
30. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384: 691–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
31. Isakov V.A., Isakov D.V., Arkhipova E.I. et al. New Coronavirus disease. Vestnik novsu. 2020; 3(119): 10–5.
32. Nesterenko Z.V., Ivanina E. Clinical characteristics of community — acquired pneumonia in children with connective tissue disorders Inflammation Research. 2011; 60(1): 228.
33. Nesterenko Z.V. Діагностика і лікування атипових пневмоній у дітей [Diagnosis and treatment of atypical pneumonia in children]. Ukrayins′kyy medychnyy al′manakh. 2003; 6(3): 112–5.
34. Nesterenko Z.V. Різні варіанти клінічного перебігу пневмоний у дітей [Different variants of the clinical course of pneumonia in children]. Pediatriya, akusherstvo i hinekolohiya. 2004; 6: 5–10.
35. Smyth A. Pneumonia due to viral and atypical organisms and their sequelae. British Medical Bulletin. 2002; 61: 47–262.
36. Zhang X., Chen Z. Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Epidemiology and Infection. 2018; 146: 1384–8. DOI: 10.1017/S0950268818000778. Epub 2018 Jul 4.